

自动化化学综合样本

中国



反应量热
在线分析
安全评估
工艺放大
过程优化
合成反应
结晶工艺



为化学合成、化学工程和过程分析技术
提供全面解决方案

METTLER TOLEDO

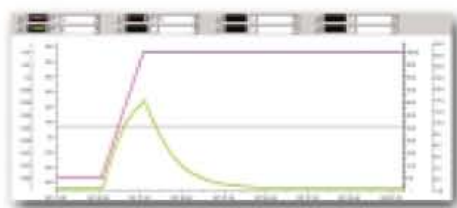
全方位的综合解决方案

梅特勒-托利多提供先进的技术、可靠的软件和专业的人员，可帮助实现将实验室的化学反应完全融入到富有商业价值的开发之中。在过去 20 多年里，这些先进技术和专业服务已作为策略性的资源优势为众多研发科学家和工程师提供关键工艺信息。许多化学与生物制药公司采用了我们的先进技术从而加速实现了新化学工艺的发现、开发和放大生产的过程。



全自动反应器技术

我们提供各种量程范围的全自动反应器技术，有量热功能和非量热功能供选择。由计算机操控的反应器系统能在接近于实际工况的条件下进行高精度、高重现性的测量，并帮助您设计出品质稳定、安全可靠的工艺过程。



软件

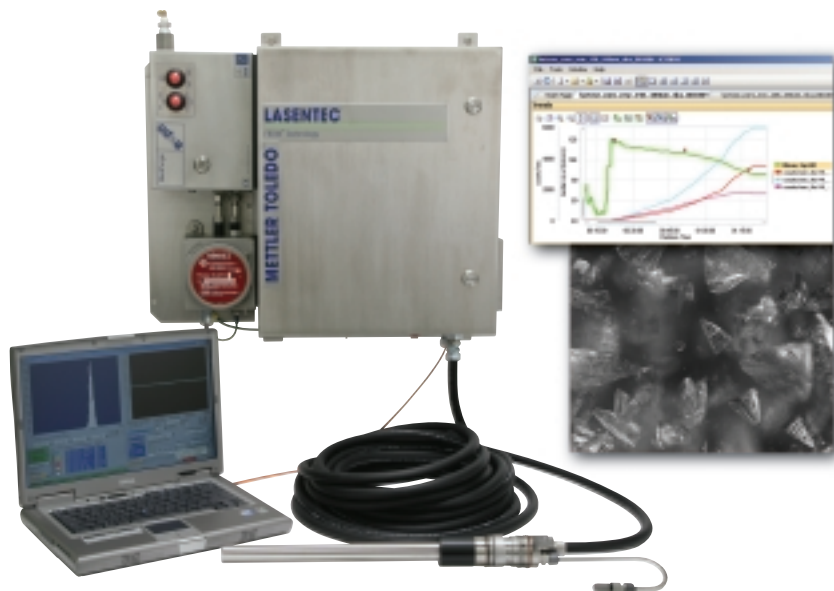
所有操作软件的设计都基于同一个操作平台，功能强大、方便易学。它能够将多台仪器运行的数据，整合到一个数据文件中，从而使数据分析更加迅速、报告形式更加统一。



服务、顾问及教育培训

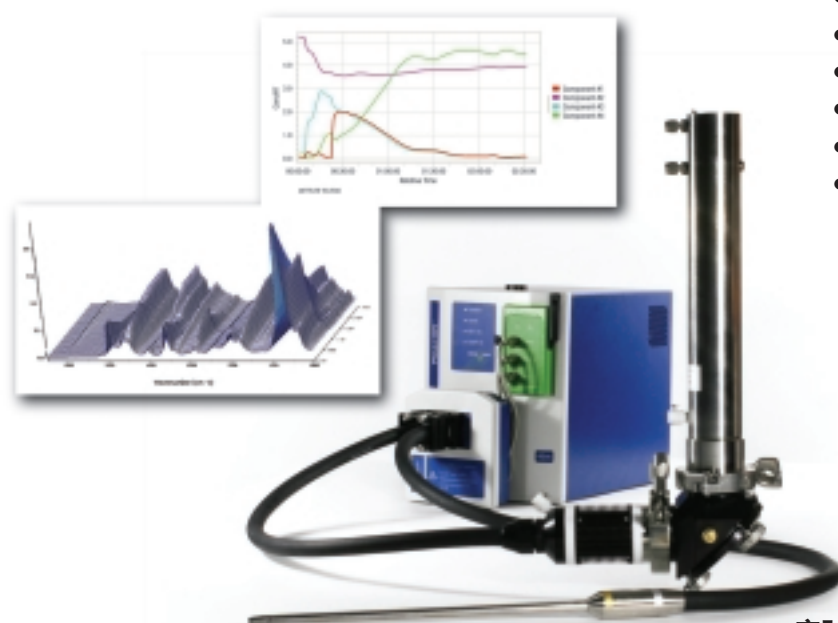
全球性的技术服务结合多年实践经验的培训将确保设备在核定范围内的最佳运行状态。为了持续提高生产能力以及保证人才技术的最大利用，我们将提供多种形式、不同阶段的技术培训。

目录



实时在线颗粒分析技术

Lasentec® FBRM® 和 PVM® 是基于过程分析技术(PAT)理念研究开发的实时在线颗粒分析专利技术, 适合于晶体、固体或其他分散相。在线监测颗粒的变化速率和变化程度, 并进行定量分析和定性表征。



产品介绍

全自动反应器技术	4-7
实时在线反应分析技术	8-9
实时在线颗粒分析技术	10-11
MiniBlock™ 产品介绍	12

应用实例

全自动反应器技术应用实例	13-15
实时在线反应分析技术应用实例	16-17
实时在线颗粒分析技术应用实例	18-19
联用实例	20-23
全面解决方案	24-27

全球合作客户:

- 辉瑞制药
- 葛兰素史克
- 阿斯利康制药
- 默克集团
- 赛诺菲 - 安万特
- 诺华
- 施贵宝
- 美国强生
- 雅培
- 拜耳
- 杜邦
- 巴斯夫
- 美孚石油
- 美国加德士石油
- 道化学
- 罗氏
- 宝洁
- 阿克苏诺贝尔
- 汽巴专业化学
- 伊士曼 - 柯达
- 中美史克
- 先灵葆雅
- 杨森公司

实时在线反应分析技术

基于 FTIR 的 ReactIR™ 反应分析系统, 通过 ATR 探头插入反应体系中实时原位监测关键反应组分的变化, 直接测定反应动力学和判断终点, 帮助快速了解和优化反应过程, 消除取样分析

RC1e™全自动实验室反应量热器

它是工厂半间歇反应釜的真实模拟，能在接近实际的条件下以立升规模模拟化学反应的具体过程或单个步骤，并测量和控制重要的工艺变量，如温度、压力、加料方式、pH控制、蒸馏/回流、结晶/溶解以及混合过程等。

提供以下完整信息：

- 精确测量反应热 Q_r 、反应焓 ΔH 以及热转化率 X_r
- 工艺安全相关数据：绝热温升 ΔT_{od} 、绝热条件下所能达到的最高反应温度 MTSR 以及热量累积与时间的关系曲线
- 工艺安全与放大相关数据——比热容 C_p (J/kgK) 和热传递系数 U (W/m²K) 等



性能和优点

- 能在实际条件下研究反应、连续监测反应、全自动进行全天实验，操作简单方便，应用灵活
- 具有绝对好的重现性、高度可靠的实验室安全性以及完整无缺的实验过程记录
- 由该系统得出的结果可放大至工厂生产条件，反过来，工厂中的生产过程也能缩小到立升规模，从而使研究更简便、结果更优化
- 国外学者描述该设备为“RC1e™是在充分考虑安全、经济及环境相容性条件下优化化学反应过程的理想工具”



iControl RC1e™ 功能：

- 图形界面——直接控制各个任务
- 菜单选择——部分或全部实现实验预编程序
- 双向通信——及时得到 iC IR™、iC FBRM™ 和 iC Raman™ 等的反馈
- 化学数据库——包括化学特性和物理性质
- 方便快捷——单击鼠标就可以得到想要的量热数据
- 独有的混料指南——配有视频和详细讲解

RTCal™: 实时量热技术

RTCal™是一个新颖且领先的技术,它可以在无需校正的情况下得到实时在线热流数据,它的测量技术与反应物的性质和行为无关,可研究更多的复杂过程,让RC1e™的应用更广泛。



RTCal™ 提供以下信息:

- 无需校正的情况下得到实时在线热流数据
- 与现有热流数据平行的附加热通量数据
- 有效实现正交数据, 为您节省时间、减少资源和原料
- 优化基于热流数据的在线反应和过程参数
- 实时调整反应过程中的加热速率、加料速率以及 pH 等

SSPS 系统 —— 实验室中的小规模生产系统

- 千克规模的实验室过程分析工具: 5 L - 15 L - 22 L
- 适用于制药业、特种化学品以及精细化工行业
- 和 RC1e™ 具有相同的控温系统, 温度范围: -20 - 200 °C
- 安全可控的环境
- 用最新的 iControl™ 软件控制



技术参数

型号:	RC1e Mid Temp	-50 °C~230 °C (Ti) (用冷源)
	RC1e Low Temp	-70 °C~80 °C (Ti)或 -50 °C~230 °C (Ti) (用冷源)
	RC1e High Temp	-5 °C~300 °C (Ti)或 -50 °C~230 °C (Ti) (用冷源)
升温速率:	8 °C/min	
紧急冷却速度:	30 °C/min	
温度控制模式:	T ₁ (等温/梯度式)、T ₂ (等温/梯度式)、蒸回流/结晶、绝热	
搅拌范围:	30~2500 rpm, 重现性 1 %	
扭力矩:	max. 1 Nm, 可进行半定量测量	
传热因子(总):	在线测量, 准确性 1 %	
重现性:	1~3 % (标准实验)	
安全性:	A、B、C 三级报警系统	
	所有传感器及电路双路设计	
	自存冷硅油以备紧急冷却: 硅油量 >60 % (储槽内有至少 8 升冷硅油)	
	内置多套独立微处理器系统, 储存所有反应参数, 无虑微机死机等软件问题	

LabMax[®] 全自动实验室合成反应器

由计算机控制的立升级规模反应器，能全天 24 小时连续运行。加料和反应、加热和冷却、搅拌和混合、蒸馏和结晶等全自动高精度控制，可完全重复实验。适用于化合物和药物等研究开发工作，特别适用于复杂和费时的合成反应。



性能和优点

- 提高工作效率
- 改善和加快开发过程
- 提高实验重现性
- 提高实验准确性
- 提高工作环境的安全性
- 保证完整的实验记录

技术参数

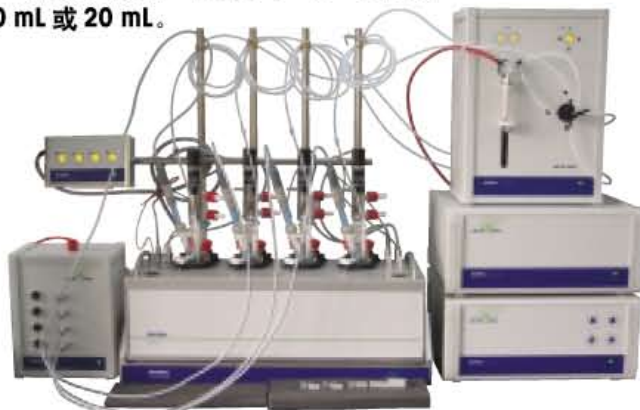
温度:	夹套温度 T _i :	-50-230 °C 恒温或梯度式
	反应物温度 T _r :	-30-200 °C 恒温或梯度式
	蒸馏或结晶:	自动控制温度和功率
最大允许误差:	±0.1 °C	在 T<100 °C 时
温度分辨率:	T _r : 12 mK	T _i : 12 mK
	加热:	电功率: 最大 2 KW
冷却:	独立循环系统(水、盐水或外接低温冷却器)	
	体积:	80 mL-6 L
反应釜:	压力:	500 mbar-60 bar
	材质:	玻璃、不锈钢、哈氏合金等
		多种规格型号可选
搅拌桨:	搅拌速度:	30-2500 rpm
	扭力矩:	最大 1.0 Nm

MultiMax[™] 多釜平行反应器

由计算机控制，填补了小体积组合化学合成反应器和立升级全自动实验室合成反应器之间的空白。对反应参数进行独立测量和控制——温度、搅拌、加料和 pH 等。各类反应箱有：2 个 250 mL、4 个 50 mL 以及 16 个 10 mL 或 20 mL。

性能和优点

- 卓越的温度控制
- 开放式的灵活结构
- 标准化的模块
- 可扩展的反应釜系统
- 与在线分析手段联用
- 详细的数据报告



技术参数

操作温度范围:	-40-180 °C	操作压力范围:	0-200 bar
温度准确性:	±0.1 °C	反应釜操作体积范围:	10-250 mL

EasyMax™ 新一代合成反应器

EasyMax™ 是第一个无需培训就可以轻松使用的自动化学合成反应器。

性能和优点

- 触摸屏控制界面
- 全新的固态控温技术
- 良好的控制功能
- 实时数据记录功能
- 无需外接冷源，即可达到 -25 °C 的夹套温度



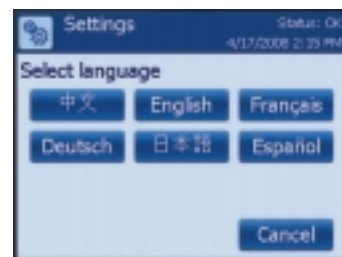
清晰的视窗

超强的背景灯保证清晰的视窗，让所有的反应随时清晰可见



灵活的工作体积

可适配不同工作体积的反应釜，操作体积为 1 mL 到 150 mL



多种语言可供选择

轻点按键即可激活启用语言选择功能



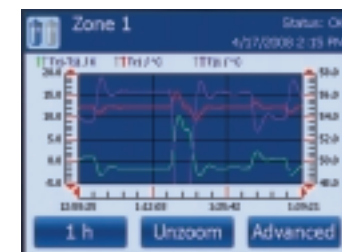
高效的搅拌

各种类型的搅拌桨可以满足各种特殊应用，搅拌速度可达 50~1000 rpm



触摸屏

只要触摸一下屏幕，所有操作即可轻松完成



强大的控温功能

高效的温控系统无需外接冷源，可以精确、反复地控制反应体系的温度

技术参数

温度范围:	-40 °C-180 °C, (夹套温度(T _i))
控温模式:	恒温模式、等温模式和蒸馏模式(恒定或者梯度变化)
加热 / 冷却技术:	固态控温装置
反应釜尺寸:	10 mL、50 mL、150 mL 和上下连为一体的 100 mL 反应釜(可选玻璃釜和压力釜)
搅拌桨类型:	磁力搅拌或者机械搅拌，锚式、涡流式、斜刀刀式等(哈式合金或者玻璃)
尺寸(宽 x 深 x 高):	33 cm x 36 cm x 28 cm (13"x14"x11")
重量:	15 kg (包括触摸屏)
将数据传输到电脑:	USB 记忆盘

ReactIR™ 实时在线反应分析技术

采用傅立叶变换红外(FTIR)技术, ATR探头浸入反应体系中直接测量物质的中红外区域的吸收, 从而测定反应组分(反应物、产物及中间产物)的相对浓度变化的“实况”, 实时跟踪和分析反应过程。该系统适合从实验室到中试工厂及工业生产的各个阶段, 从实际反应条件下表征和优化各类化学反应。

ReactIR™ 系统拥有灵活多样的采样技术, 直接应用于各类反应釜和管路上, 并能适应不同温度、压力、和化学环境的要求, 提供最大化的在线反应分析性能, 帮助您了解和优化化学反应:

- 反应起点 / 终点
- 反应进程
- 中间体
- 浓度 - 产率 / 转化率
- 反应动力学
- 反应机理

性能和优点

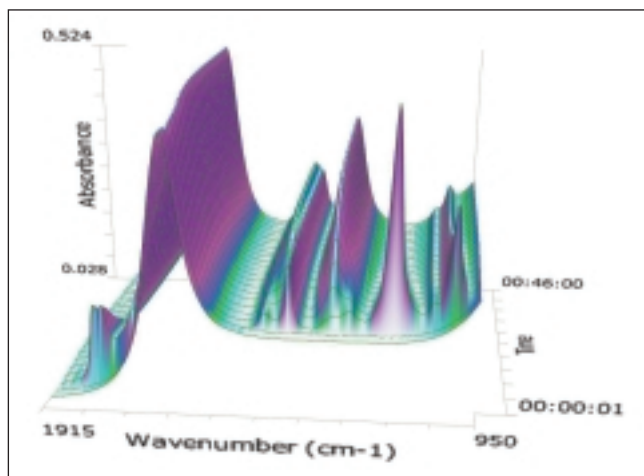
- 在实际反应条件下, 在线监测化学组分浓度变化和反应过程
- 快速技术提供实时分析, 将获得分析结果的时间降至最少
- 测定化学动力学、推断机理和确定反应路线
- 消除取样干扰和提高安全性, 稳定可靠

适合研究的化学反应类型

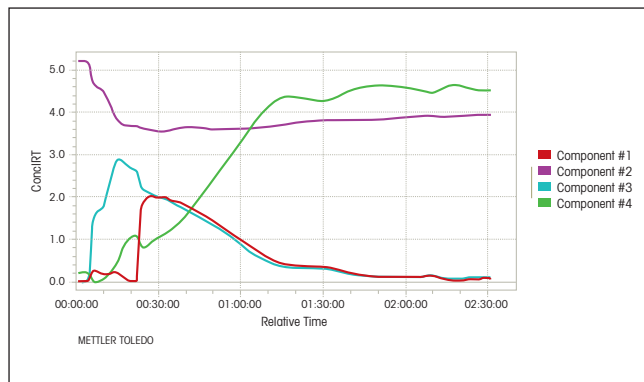
- 有机反应
- 聚合反应
- 低温 / 高温反应
- 低 / 高压反应
- 均相和多相催化
- 生物反应—发酵
- 间歇或连续流动体系



ReactIR™ iC10应用ATR探头插入反应体系中进行原位跟踪, 无需取样, 实时结果



iC IR™ 软件是专门为动态反应监测进行数据收集和数据分析而设计的。强大的iC IR™软件定性表征和定量分析功能, 让科学家们花最小的精力就可以从反应中获取大量的信息。先进、直观的特征让非光谱学专家也能轻松获得关键物种的重要化学信息。



功能强大的ConcIR™ 算法不需要用户进行任何数据输入或者掌握专门的技术, 就能将反应光谱自动实时地分解成纯组分光谱和组分的浓度变化曲线, 简化分析过程和最优优化研究。

ReactIR™ 在实验室：用于进行有机合成、工艺过程开发，并作为工艺过程分析技术(PAT)工具，帮助科学家们能够更深入地理解化学反应过程。它是测量并理解反应进程、开始、转化、中间组分以及终点情况的最有价值工具之一。

ReactIR™ 在工厂：用于放大研究、中试生产以及生产监测，对反应器中的关键反应组分进行无损、快速、定量化学分析。作为工艺过程分析技术(PAT)工具，帮助设计出将质量建立在最终生产工艺过程中的安全、可靠工艺，确保工艺过程的一致性与批次间的重复性，并避免在生产规模的失败。



无论是行家还是新手，您都可以找到为您及您的应用量身定制的 ReactIR™，均具有小巧便携、稳定性高等优点。



ReactIR™ 45m 的 MultiplexIR™ 双光纤探头技术与全自动实验室反应器 EasyMax™ 联用，将生产力提高一倍。



适合于需要在特殊分级环境下进行中试、生产过程监测的 MonARC™ 和 ReactIR™ 247，为各种生产应用提供实时信息和重要的工艺参数。

卓越的采样技术



镜像探头
是完整测量视窗以及超高压或高温应用的理想选择



光纤探头
灵活且重现性好，适于快速安装并获得精确结果



DS 微流通池
在线监测连续化学，用一个系统监测单流或多流体系

探头技术参数

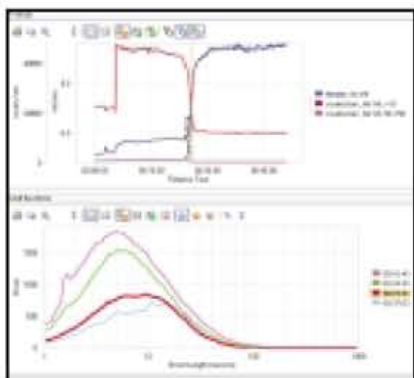
探头工作温度范围:	-80~200 °C (可选至 300 °C)	
探头工作压力范围:	真空 ~7 bar (可选至 107 bar, 345 bar)	
ATR 传感器:	钻石(DiComp™)、硅(SiComp™)、氧化锆(ZrComp™)	
探头波长范围:	DiComp™: 4000 ~ 2250 cm ⁻¹ , 1950 ~ 650 cm ⁻¹ SiComp™: 4000 ~ 650 cm ⁻¹ ZrComp™: 4000 ~ 1500 cm ⁻¹	
化学相容性:	DiComp™: pH = 1~14	极强耐腐蚀性和磨损性
	SiComp™: pH = 1~10	良好耐腐蚀性和磨损性
	ZrComp™: pH = 1~14	良好耐腐蚀性和磨损性
探头尺寸:	长度 178/299/362 mm、直径 6.3/9.5/16/25.4	
聚焦晶体波长范围:	ZnSe: 650 cm, KRS-5: 400 cm (可选)	
镜面导管总长度:	0~1 m (其它长度可选)	
光纤导管长度:	1~2 m (其它长度可选)	
探头壳体材料:	哈氏合金 C22, C276、钛(可选)	

Lasentec® 实时在线颗粒分析技术

Lasentec® FBRM® 和 PVM® 是基于过程分析技术(PAT)理念研究开发的实时在线颗粒分析专利技术，适合于晶体、固体或其他分散相。该系统适合从实验室到中试放大及工业生产的各个阶段，为工艺全过程提供保障。

不同型号的聚焦光束反射测量仪能满足从亚微米级至毫米级的不同需求，并能适应不同温度、压力和化学环境的要求。

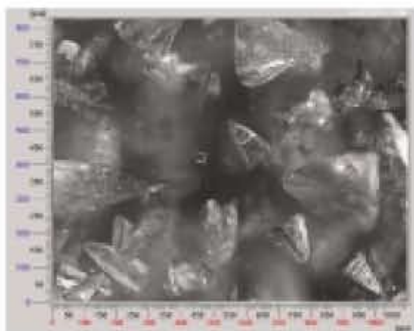
特定的 ATEX 防爆型仪器还能适应包括 I 级 I 类在内的危险条件。适用于：结晶 / 沉淀、絮凝、分散、乳化、均质、混合 / 合成、流化床造粒 / 干燥。



FBRM® 聚焦光束反射测量仪

性能和优点

- 在两相界面提供多个选定粒径范围内的粒径和粒数信息
- 通过粒径、晶形和粒数等指纹式信息能有效表征间歇反应的实验终点
- 不作球体模型的假定
- 在短时间内就能获得实用性强和附加值高的数据信息



PVM® 颗粒录影显微镜

性能和优点

- 方便直观的在线 PVM® 图像是 FBRM® 数据分析的有效补充
- 能提供实时在线的图像信息
- 在任何浓度的固含量或分散条件下均能获得图像信息
- 直观的 PVM® 照片能大大缩短研发时间，它是研发机构不可缺少的重要组成部分

Lasentec® 产品概述

型号	技术	适用于	反应釜容积	关键性能
S400A	FBRM®	实验室	30 mL-500mL	便携式
S400E	FBRM®	实验室	30 mL-500 mL	同 D600L 配套使用
S400Q	FBRM®	实验室	30 mL-500 mL	多探头
D600L	FBRM®	实验室	500 mL-5 L	可将结果放大至工业化
V819	PVM®	实验室	250 mL-5 L	在线录影显微镜
D600R	FBRM®	生产型	1 L+	可外加护套进行安装
D600S/T	FBRM®	生产型	1 L+	安装到管路管道中
D600P	FBRM®	生产型	20 L+	1 米长的探头
D600X	FBRM®	生产型	1 L+	客户定制
V900	PVM®	生产型	1-5 L	在线录影显微镜

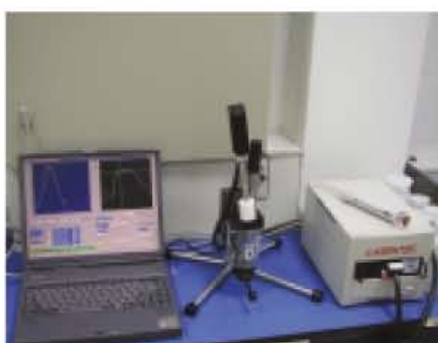
Lasentec® 产品概述

Lasentec® 在实验室：用一组实验发现的信息却是以往传统实验法用几个月的时间都无法得到的；使用这些信息能设计稳定的工艺过程，并且在尽可能少的实验中获得高产量、高纯度以及理想的粒径分布等有价值的实验结果。

Lasentec® 在工厂：从一次生产中就能确定有用的信息，从而优化批次生产的产量、纯度和生产能力，如果仅靠离线质量控制技术的话，需要耗费几年的时间；运用这些信息能使颗粒粒径分布最优化，确保批次生产的稳定性，从而使生产能力达到最大化。

两种技术均满足：

- 探头式的技术无需取样和制样
- 对颗粒体系的变化提供瞬间“实时”响应
- 测量液固、液液、气液(气泡)及气固相的颗粒
- 适用于 10 mL 到 20,000 L 的反应釜、管路管道等各类危险环境



PVM V819 技术参数

观测范围:	1075 mm x 825 mm	
精度:	2 μm	
探头顶端:	长度	400 mm
	直径	19 mm
探头尾部:	长度	163 mm
	直径	69 mm
	光导管长度	5 m
材料:	标准	哈氏合金 C-22
温度范围:	标准	-80 °C ~ 120 °C
压力范围:	标准	真空 ~10 bar

认证证书:

CE 认证
Class 1 级激光

S400A 技术参数

温度范围:	-20 到 90 °C (标准)
	-90 到 120 °C (可选)
压力:	3 bar, 定制(可选)
监测范围:	0.5 μm-1000 μm
尺寸:	探头头部: 104 mm x 60 mm x 32 mm
	探头长度: 总长 91(206) mm
	探头直径: 湿式端 8(14) mm
	导线直径: 11.6 mm
	导线长度: 3 m

材料

探头湿式端:	哈氏合金 C-22
探头窗口:	合成蓝宝石
驱动:	电源
轴承:	机械
实验室/工厂:	实验室
主机单元:	单机
其他选配:	清洁密封探头
注释:	无 O 型垫圈

D600L 技术参数

温度范围:	标准: -20 °C 到 150 °C
	可选: -90 °C 到 300 °C
压力:	标准: 10 bar
监测范围:	标准: 0.5 μm-1000 μm
尺寸:	探头长度: 总长 495 mm,
	湿式端: 406 mm
	探头直径: 最大值 32 mm,
	湿式端: 19 mm
主机:	508 mm(长) x 406 mm(宽)
	x 87 mm(厚)
(注: 主机单元的厚度不包括安装支架的厚度)	
导线直径:	13 mm
	导线长度: 5 m

材料

探头的湿式端部分:
材料能满足化学兼容性的要求
探头窗口: 合成蓝宝石
O 型垫圈: Kalrez 6375

其他要求

气体提供: 至少 4 bar
气体消耗量: 0.065 m³/min
干燥温度要比操作温度低 10 °C

MiniBlock™

——紧凑型平行合成反应模块

生物医药和化工行业广泛使用 MiniBlock™，而且越来越多的化学家利用 MiniBlock™ 来提高效率。

独特的专利阀门设计可通过使用树脂进行固相萃取后继续进行液相合成和平行纯化操作。



主要功能



液相合成

使用固载试剂和清洗树脂，可以在较短时间内得到高质量的合成产物



固相合成

仅需轻转阀门，即可实现树脂清洗、产物裂解和收集等后期处理工作。



缩氨酸合成

快速平行地合成多缩氨酸，无需拆下震荡台即可进行清洗树脂和耦合操作。



平行纯化

利用固体萃取和清洗树脂等技术进行合成后的清洗，产物转移至另一MiniBlock™反应模块中。

应用领域：

有机小分子的合成
缩氨酸的合成
关键工艺参数的优化
最佳反应条件的筛选

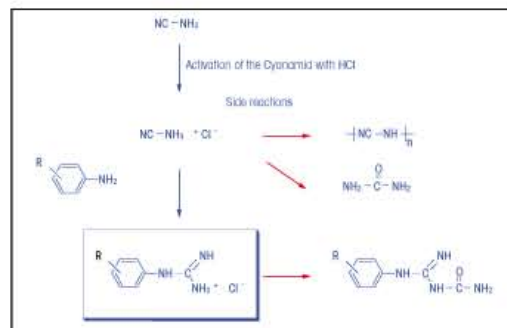
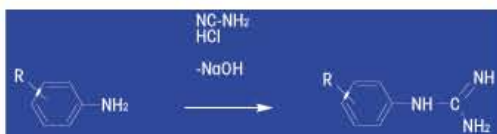
技术参数

	MiniBlock™	MiniBlock™ XT
液相合成:	✓	✓
固相合成:	✓	N/A
SPE:	✓	N/A
清洗树脂:	✓	✓
反应管数量:	6, 12, 24, 48, 96	6, 12, 24, 48
工作体积:	2-3 mL、5-7 mL、10-12 mL、 25-30 mL	2-3 mL、7-10 mL、20-25 mL、 40-50 mL
加热:	80 °C (聚丙烯) 120 °C (玻璃)	160 °C
冷却:	-20 °C (外接冷却器)	-78 °C (冰浴) -20 °C
惰性气体保护:	✓	✓
回流:	N/A	✓
混合方法:	震荡台	磁子搅拌 / 震荡台

精确控温

精确控温的优点

- 从温度数据中获得更多的反应信息
- 通过温度数据对反应进行优化
- 观察到细微参数的变化，提高反应的重现性



挑战：温度必须准确地控制在 60 °C，否则 HCl 加入后容易发生副反应。

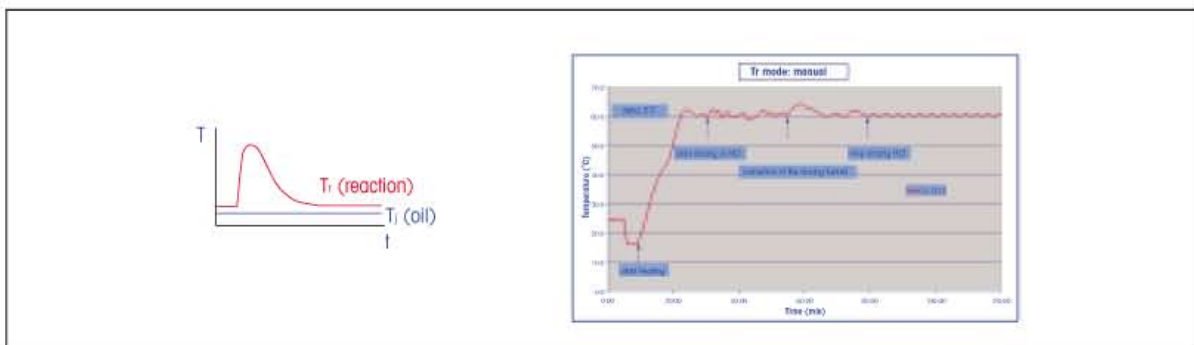


图 1

恒温模式：现实实验室中经常采用它无法精确地控制反应物料的实际温度。如图 1 所示，对于放热反应，只能通过一些粗略信息，无法通过这些信号进行进一步优化。

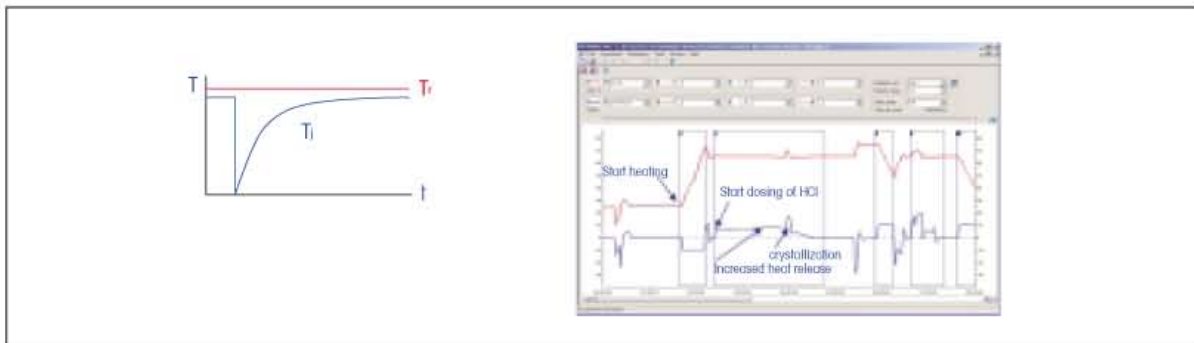


图 2

等温模式：主要监测反应物料的温度，如果有放热反应发生，夹套温度会迅速降低，从而保证反应温度不变。如图 2 所示，我们可以通过 $T_r - T_i$ (蓝线) 得到以下信息：反应开始加热时，部分物料溶解，HCl 加入后，反应立即引发，在反应进行了一个多小时后，由于晶体析出，反应发生剧烈放热。停止加盐酸后，反应马上停止，基本上属于加料控制的反应。

硝基芳香烃的制备

——RC1e™ 应用于安全评估和生产优化

多年以来，我们一直认为在80℃下生产硝基芳香烃是非常安全的，因为它离硝基化合物自降解的温度，也就是所谓的临界温度还有很大一段距离。但是当我们仔细研究这个反应的每个步骤时，我们发现原来自己犯了一个错误……

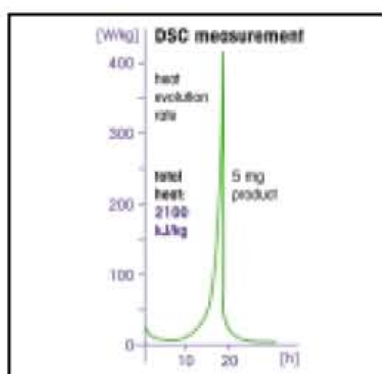


图1. DSC 实验曲线

几毫克的硝基化合物被放置在坩锅中，在190℃下经过15小时以后，可以观察到爆炸式的降解。硝基化合物的降解放热超过2000 kJ/kg。

和生产过程相联系，我们马上想到一个问题：在冷却失效或者搅拌停止的情况下，硝化反应的反应焓是否足以使反应物质的温度升高到危险区域，即190℃？

换句话说：可能产生一个大灾难

为了回答这个问题，我们在立升级规模下，也就是采用RC1e™全自动实验反应量热器做了一系列反应。我们改变了一系列和反应温度相关的过程参数：例如加料速率、反应温度等。

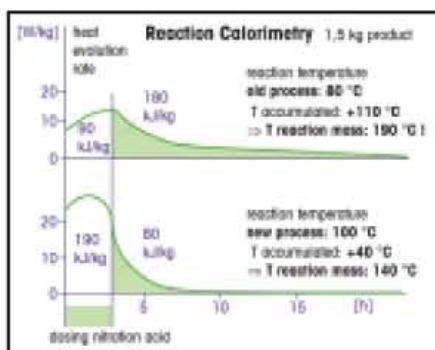


图2. RC1e 过程反应量热曲线

生产工艺研究：

1)旧的工艺过程：反应温度为80℃，在硝酸的加料过程完成以后，还有2/3的起始物料没有反应，这就造成了180 kJ/kg 的累积热量。如果故障发生，这个累积的热量足以使温度升高到190℃，从而造成危险发生。

2)新的工艺过程：反应温度升高到100℃，反应的危险程度反而降低了。这还得归功于加料速率的改变，加快加料速率后，只有1/3的起始物料没有参加反应。累积的热量只有80 kJ/kg，这只能使反应自加热到140℃，这个温度提供了充足的时间进行补救措施。

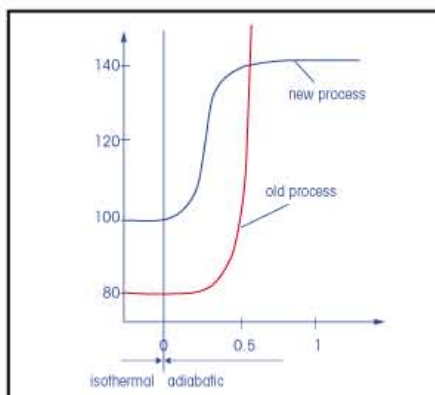


图3. 绝热实验曲线

通过绝热实验，我们进一步确认：旧的工艺过程虽然起始温度较低，但是累积热量足以引发二次降解，从而导致反应失控。而采用新的工艺过程以后，缩短了反应时间，提高了工艺的安全性。

精确控制过程参数

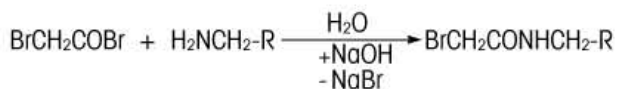


强烈氧化放热反应



将二元醇慢慢加入浓硝酸，经一定诱导时间，一个强烈的放热反应开始，释放出大量的氮氧化物。反应温度必须控制。一次投放量为几百克的反应需要若干小时，LabMax®能很容易地使温度在整个反应过程中控制在准确度为1°C以内。如果温度升高过快，即会启动紧急冷却和停止加料，使反应回到安全条件。

依赖于 pH 的反应



Schotten-Baumann 反应通过将溴乙酰溴加入胺而发生。pH 值必须低于 9。人工操作很难保持这一 pH 条件。用 LabMax®, pH 值会自动精确保持在设定值。核磁共振分析表明，人工操作时有 7 种不同的产物，而用 LabMax® 时只有一种纯产物生成。



长时间蒸馏



原丙酸三乙酯用丁醇酯化(酯基转移)。生成的乙醇必须以 15:1 的回流比在 5 小时内蒸出。用 LabMax®, 预设程序后，无需操作者检查回流比和温度，即能自动完成反应。

β -内酰胺的合成

——实时在线监测中间产物

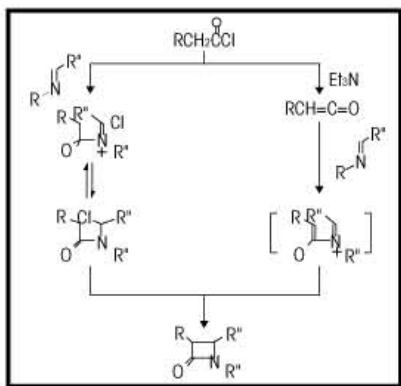


图1. 生成 β -内酰胺可能的反应路径

在抗生素的合成中， β -内酰胺环的生成是一个重要的步骤。合成内酰胺环的一种方法是亚胺与酰氯酰化。该反应可通过两种不同路径进行：亚胺的直接酰化，或者酰氯在碱的作用下先生成乙烯酮，然后乙烯酮与亚胺反应生成 β -内酰胺，如图1所示。

传统的离线分析技术无法鉴别中间产物，从而难以证明其反应路径。ReactIR™在线分析技术非常适合于瞬间生成的中间产物的鉴别，尤其是当反应在低温下进行。ReactIR™在反应温度低至 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 情况下跟踪反应，收集的三维红外谱图中显示了几个重要的特征吸收，包括酰氯羰基 1800 cm^{-1} 、内酰胺羰基 1750 cm^{-1} 以及乙烯酮 2125 cm^{-1} 伸缩振动特征吸收峰。乙烯酮特征吸收峰的出现证明了反应通过乙烯酮活性中间产物的路径进行(图2)。

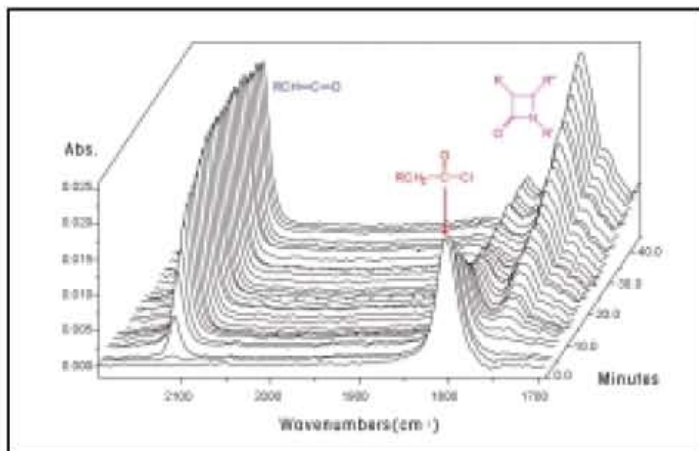


图2. 三维红外谱图中 2125 cm^{-1} 处吸收峰的存在表明，反应通过生成中间产物活性乙烯酮而进行。

图2三维红外谱图中 2125 cm^{-1} 处吸收峰的存在表明，反应通过生成中间产物活性乙烯酮而进行。

图3通过吸光度-时间图跟踪乙烯酮中间产物(2125 cm^{-1})和 β -内酰胺产物(1750 cm^{-1})的生成相当速率，以及酰氯反应物(1800 cm^{-1})的消耗速率，同时也反映出乙烯酮中间产物相对稳定存在。

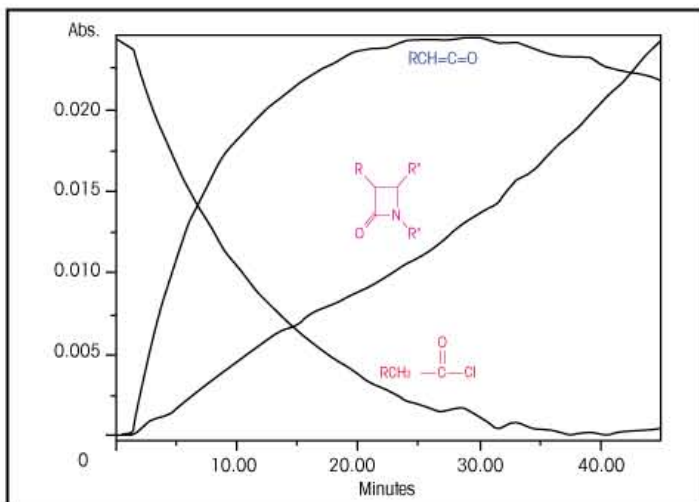


图3

聚醚

——在线分析和控制聚合过程

大多数聚合反应很少得到反应进行时反应器中的直接信息。通常只对单体加料速率进行测量，一旦加料结束，反应釜内的聚合会持续几个小时，却很难直接测量单体的消耗速率、聚合物的生成速率、产品的生成速率和反应终点。而 ReactIR™ 在线分析技术为聚合反应提供了大量的过程信息。ReactIR™ 可实时原位地跟踪组分的浓度变化，从而精确监测和控制单体的相对吸收速率。此外，分子结构可与目标聚合物的物理性能相关联。因此通过实时监测和控制交联的程度，最优化一个聚合物以达到特定的用途。反应完成的程度能马上确定，这对预聚物的生成很关键。总而言之，ReactIR™ 可轻松快速确定聚合反应的过程变化以及终点。

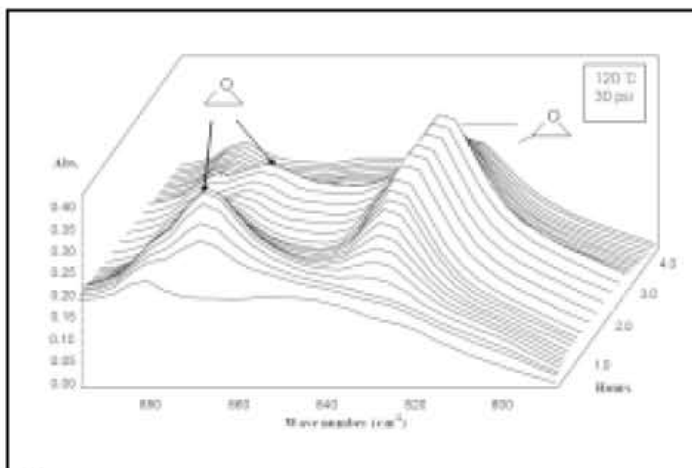
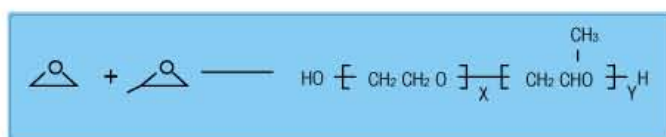


图 1

在此聚醚反应中，ReactIR™ 的 DiComp™ 钻石探头在 120 °C，30 psi 实时在线监测，跟踪环氧乙烷(EO)和环氧丙烷(PO)单体，以了解它们吸收的相对速率。

图 1：在三维的红外吸收谱图中，EO 和 PO 单体的 C-O-C 环的伸缩振动吸收峰分别在 869 cm⁻¹ 和 830 cm⁻¹，可以通过跟踪这两个吸收峰来观察 EO 和 PO 消耗速率的变化。

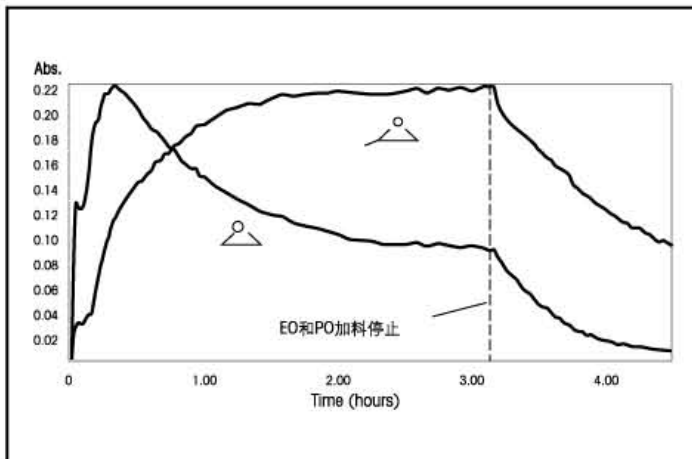


图 2

图 2：吸收-时间图显示了共聚进行中两个单体的浓度变化。EO 的反应速率比加料速率快，表现为 0.5 到 2 小时之间浓度曲线的降低。同一时间 PO 的反应速率较加料速率慢，表现为浓度持续增加直至加料停止。通过实时测量单体吸收相对速率使我们能精确控制最终产品的性质。

制剂工艺

——在线分析颗粒变化

制剂工艺

实时在线颗粒分析技术于某公司至少安装了 10 套。用 FBRM® 和

PVM®追踪流化床制粒机内颗粒的变化情况。FBRM®分段讨论了不同粒径范围内颗粒的变化，PVM®

图像验证了颗粒生长与聚结的变化过程。通过实时分析，能对工艺参数进行调整与优化。

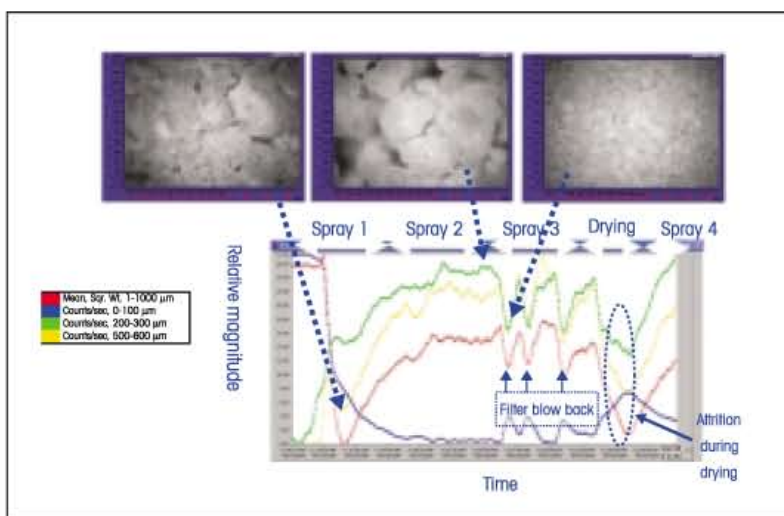


图 1. FBRM® 实时在线监测关键工艺参数，PVM® 在线捕捉高精度的颗粒图像

用 FBRM®和 PVM®能实时在线验证颗粒的变化趋势和变化程度，并对关键工艺参数进行调整，以获得目标范围内的颗粒粒径。PAT 过程分析技术的指导理念能有效降低分析测试的成本，提高批次生产的重现性，优化放大工艺，提高产品质量。

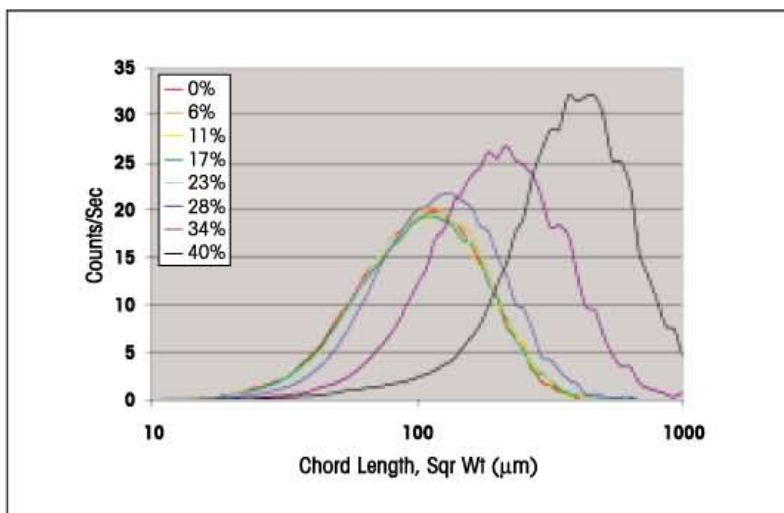


图 2. FBRM® 弦长分布图显示颗粒的生长情况

Lasentec® D600L (FBRM® 技术)能在高剪切制粒机中确定湿式颗粒的粒径和颗粒生长动力学。周期性的样品从高剪切制粒机取出并加入到一种合适的溶剂中。通过绘制由 FBRM® 测得的弦长中位数同制粒持续时间的关系图，就能确定高剪切制粒机中的颗粒生长动力学。

在三种不同的配方工艺条件下，基于体积中位数的颗粒粒径信息显示了不同样品和不同批次重现性的测量。通过测量颗粒的生长动力学，了解到从干混合到 40% 的溶液的某种乳糖配方工艺过程。

PAT 工艺与石油化工行业

PAT 工艺过程

FBRM® 数据显示配方没有发生变化直到温度达到接近 50 °C。主要统计了追踪小颗粒的指数下降以及大颗粒数达到峰值。用不同分子量的 PEGs 及制粒过程能观测到

相同的趋势。通过滤网分析颗粒粒度分布，从而确定当乳化剂浓度升高时，大颗粒的百分比浓度有所提高。

FBRM® 能成功监测颗粒生长的过

程，并且在热熔制粒中是一个有用的手段追踪配方开发工艺过程。传统的追踪方法在小规模的制粒机中，不够灵敏。

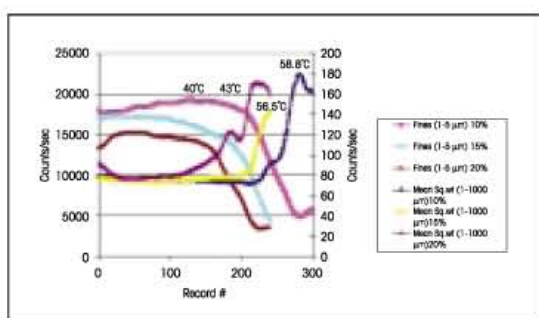


图 1. FBRM® 数据显示在热熔制粒工艺中颗粒生长的变化

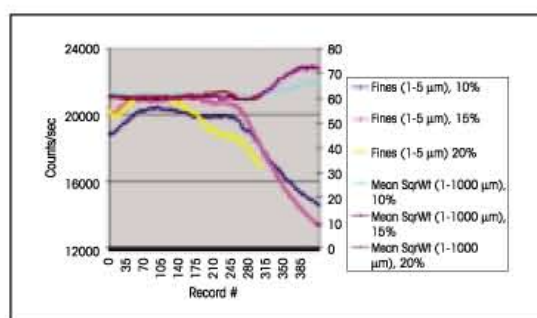


图 2. 在热熔制粒过程中，FBRM® 的趋势很接近

石油行业

流动保障是石油回收和运输过程中的一个重要问题。梅特勒-托利多 Lasentec® 技术可在一般条件下，直接测量石油中的颗粒和液滴。它能帮助确定引起限制流动的原因，也能为所提出的解决方案的测试提供数据支持，从而避免因石油气体水化物、蜡结晶、沥青质及水油乳浊液等问题而引起的巨大代价。

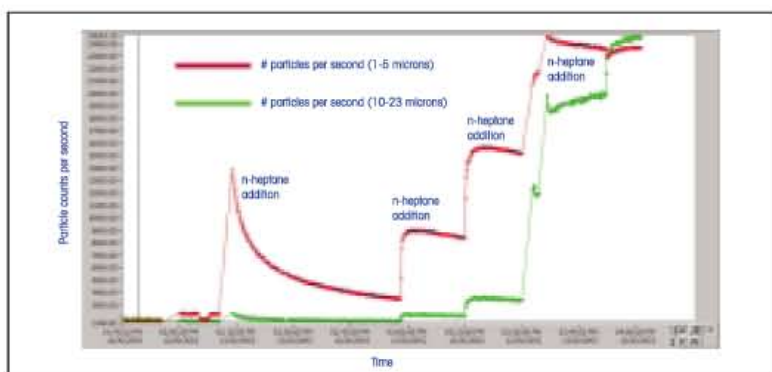


图 3. 对乳化原油的形成及稳定性的研究。通常用 Lasentec® FBRM® 探头表征并定量确定不同原油浓度下的液滴的粒度和粒数。用户可根据液滴粒数和粒度对水浓度的影响进行定量分析，从而对旋液分离器中的水油分离效率进行描述。

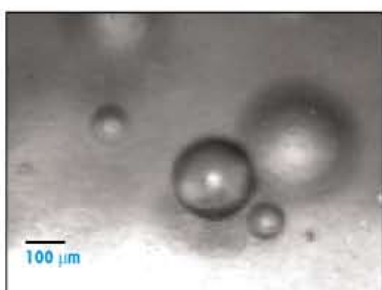


图 4. 高压条件下，原油中的水滴原位 PVM® 图像。

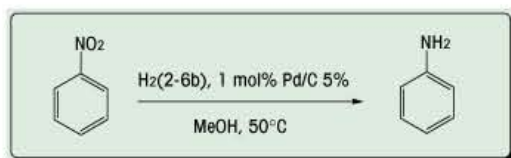
原位测量能了解并解决流动保障问题

Lasentec® 探头式技术是表征甲烷气体水合物、沥青质颗粒及油乳液的理想工具。在大多数情况下，要在形成水合物晶体或沥青质颗粒的(高压)条件下采样相当困

难。颗粒和液滴体系对温度及压力波动极为敏感。此外，离线技术要求样品充分稀释才能进行测量。然而，稀释样本的测量结果不能反映体系的真实情况，因此它提供的数据集非常有限。

催化加氢反应

——MultiMax™ 与 ReactIR™ 技术联用



硝基苯还原反应是合成 APIs 和精细化学品中间体的一类常用反应。还原过程中目标产物可能会部分还原成羟胺或者全部还原成苯胺, 反应的选择性和反应活性受溶剂类型、温度和压力等多种变量的影响。

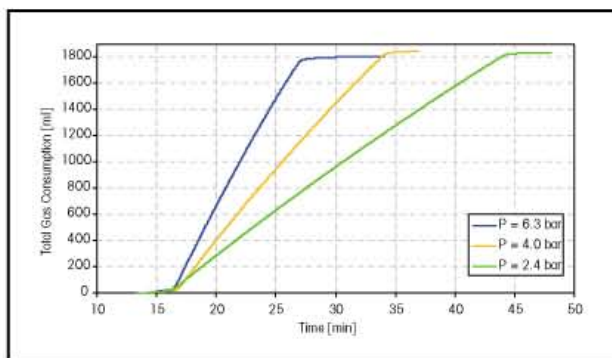


图 1

硝基苯氢化反应是压力条件下的三相反应。图 1 是 H₂ 的消耗速率随时间的变化曲线。当体系压力分别为 2.4 bar、4.0 bar 和 6.3 bar 时, 反应速率明显发生变化, 说明可以通过调节压力来优化反应。同时, 实验还发现搅拌速率直接影响了传质效应, 从而影响到氢化速率。

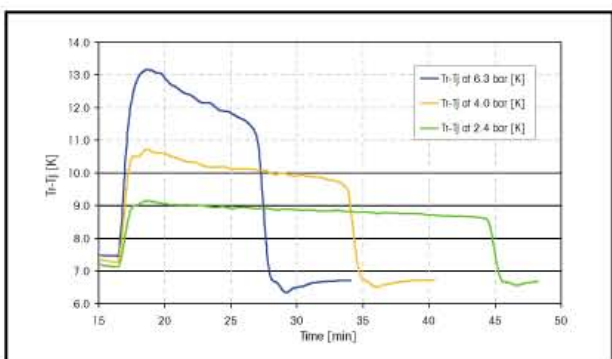


图 2

通过热流趋势(Tr-Ti), 可以得到整体反应动力学情况, 有助于了解总的反应进程。图 2 是不同压力条件下的热流趋势(Tr-Ti)随时间的变化关系图。反应是个零级反应, 同时可观察到硝基苯的累积情况, 说明反应速率与反应物的浓度无关。通过 MultiMax™ 提供的信息可有效地控制反应, 有助于工艺的最优化。

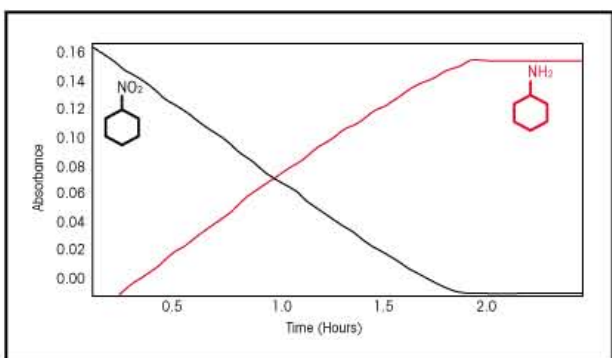
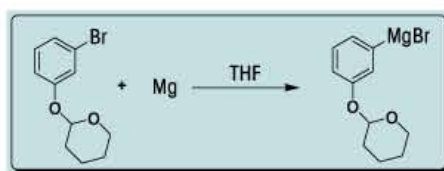


图 3

通过原位 ATR 探头, 实时跟踪反应组分的中红外特征吸收峰, 从而得到组分的浓度变化的实时信息。组分变化趋势图 3 表明, 硝基苯直接转化为苯胺, 溶液中并没有中间体的生成和积累。同时, 可轻松精确地观察到苯胺生成的反应终点以及硝基苯的累积情况。经过分析, 发现反应是零级反应, 这跟热流趋势(Tr-Ti)观察的情况一致, 因此不能通过改变反应物的浓度来影响反应速率。

格氏试剂的合成

——RC1e™ 与 ReactIR™ 技术联用



格氏试剂的合成以及安全放大面临以下挑战性：1)反应的延迟可能导致烷基卤或芳基卤的积累或者反应失控；2)反应放热经常瞬间发生，而且非常剧烈；3)起点判断错误——操作者观察温度或者压力的变化会错误地判断反应已经开始，从而导致烷基卤或者芳基卤的加料速度太快；4)格氏试剂生成的快速反应动力学和高反应活性，不可能进行取样离线测试，因此非常需要在线手段进行反应过程监测。

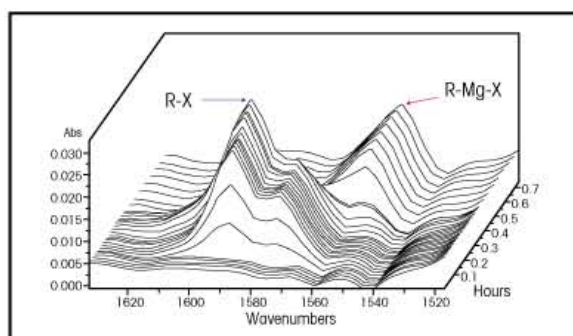


图 1

图 1 的三维红外谱图显示卤化物和产物随时间而变化的红外吸收。反应在开始阶段引发的延迟导致卤化物浓度的增大。直到15分钟后，反应才开始引发，随着格氏试剂的不断生成，其浓度不断增加。通过 ReactIR™ 实时在线反应分析技术对开始阶段卤化物滴加要求的了解，防止卤化物的积累，提高过程安全性。

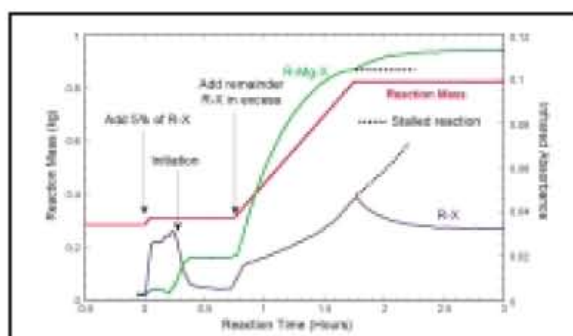


图 2

图 2 中，ReactIR™ 反应物和产物的“相对浓度-时间”曲线显示了在反应终点卤化物和产物的浓度变化。整个反应期间产物的生成过程显而易见，在卤化物滴加停止后，卤化物的浓度到达最高点，然后再下降至平衡位置，说明卤化物的加料速度比反应速度要快。由于卤化物相对镁过量，因此看到最终卤化物的浓度并没有回到零。

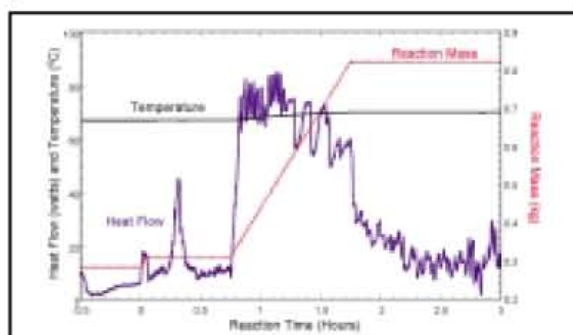


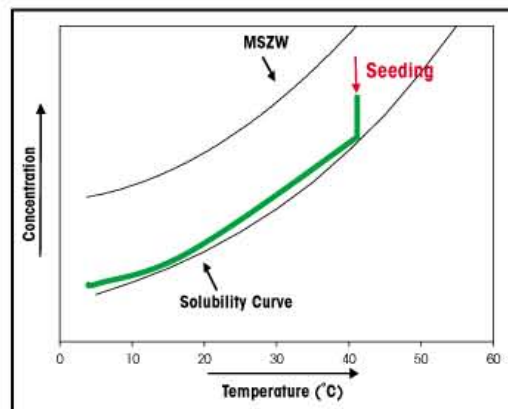
图 3

图 3 的热流曲线中，可以清楚看到各个阶段的热数据。通过这些热数据，可以了解整个反应的动力学过程，对过程安全作综合判断。结合 ReactIR™ 提供的信息，加速反应放大，防止反应失控的发生。

结晶解决方案

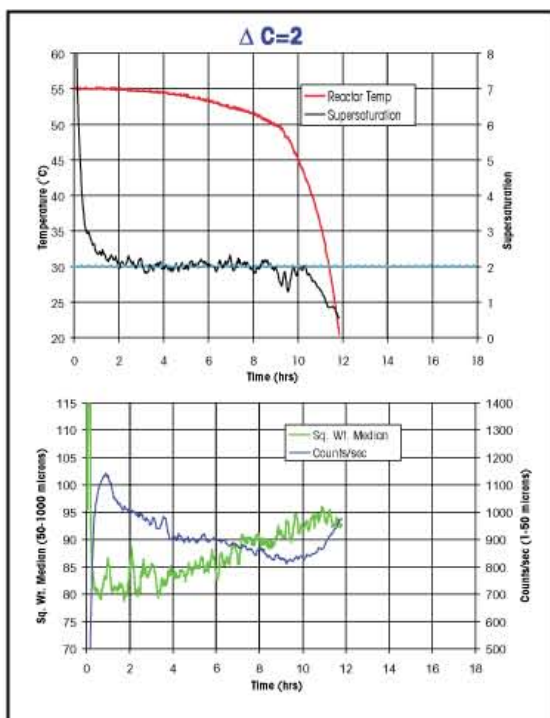
结晶常常是分离中间产物及最终产品的重要工艺步骤。利用在线过程分析技术(PAT)进行高级结晶工艺的开发能帮助您实现以下各个方面的优化和改进:

- 实现产量最大化
- 提高生产能力
- 确保晶体的质量和纯度
- 设计稳定的操作条件
- 消除后处理工艺的瓶颈
- 持续满足最终晶体的粒度要求
- 确保实验室到工业生产稳定放大

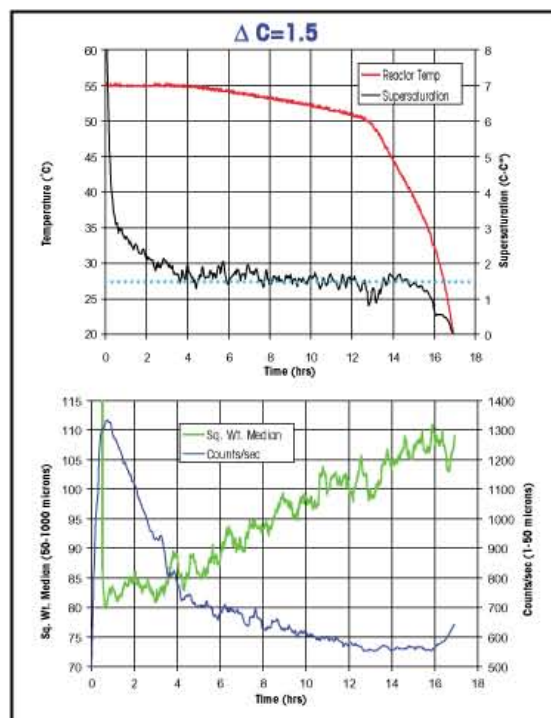


ReactIR™, Lasentec® 与 LabMax® 联用案例

- 设计精良、性能卓越的全自动实验室反应器能对结晶工艺的操作条件进行优化。
- PVM® 是对结晶过程的瞬间掌握，非常直观和有效地反应体系的真实情况。
- FBRM® 能在当前原位条件下测量晶体数量、形状和粒度的变化，并同关键工艺参数和最终产品的质量联系起来。
- ReactIR™ 能对结晶工艺中的过饱和度进行高灵敏度的测量。
- 新推出的 iControl™ 及 iC™ 系列软件包，从软件方面对结晶工艺进行全面有效的整合。



在高过饱和度 $\Delta C=2$ 条件下，ReactIR™ 监测液相中溶质的浓度变化，反应器技术控制温度，FBRM® 监测晶体的粒径分布



在低过饱和度 $\Delta C=1.5$ 条件下，ReactIR™ 监测液相中溶质的浓度变化，反应器技术控制温度，FBRM® 技术监测晶体的粒径分布

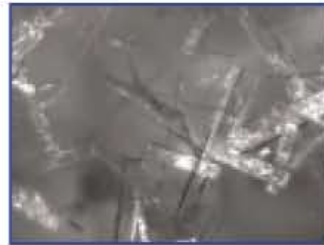
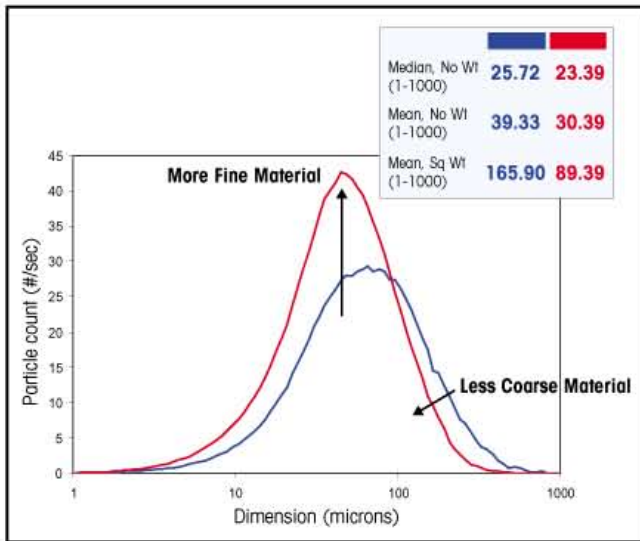
RC1e™ 技术与 Lasentec® 技术

美国食品药品监督管理局(FDA)针对过程分析技术(PAT)率先提出了一套基本框架，以此鼓励药物制造商采用在线分析手段来理解和表征工艺过程实际情况。

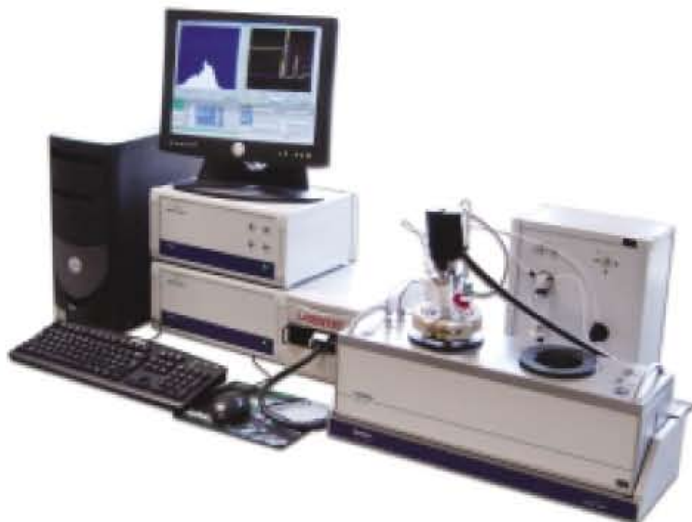


- 彻底表征和了解实验设计的区间，从而获得目标晶体
- 监测晶体数量、形状和粒度的变化
- 结晶工艺早期进行优化，从而确保快速有效地放大
- 满足目标粒径规格的要求，加速后处理工艺
- 在线方法提高生产力和安全性，消除离线取样带来的问题

左图是直接安装在 RC1e™ 中的 Lasentec® FBRM® 和 PVM® 技术，在线测量晶体产品



左图表示 Lasentec® PVM® 在线成像能直接观测和理解 FBRM® 测到的变化，它是 FBRM® 的有效补充。蓝色代表慢速滴加，加入速率越慢，晶体结构越完整；反之，团聚严重。



Lasentec® FBRM® 与 MultiMax™

想要获得目标粒径？想要提高过滤、离心分离、干燥的时间？多晶体的分离有问题？混合影响到沉淀性能？这套系统能帮助您实现：

- 准确分析结晶机理
- 高重现性地自动确定溶解度和介稳区宽度
- 基于精确控温的基础，研究放大相关特性
- 优化颗粒分布，过滤性能等过程
- 自动进行结晶过程操作：如非线性降温、全自动添加溶剂

快速安全地寻求最佳工艺路线 从毫克级到千克级规模

在进行化学合成和催化应用时，我们提供的技术和软件能为新产品的开发设计提供多条可行性的创新路线。通过对可行性工艺路线、初始物料、工艺瓶颈以及反应条件的快速评估，化学家能够安全可靠地获得目标化合物。此外，这些工作也能为后续的工艺开发和设计提供有价值的早期工艺信息。

筛选可行性工艺路线，节约昂贵原料



EasyMax™和MiniBlock®是新一代化学合成工具，帮助化学家快速建立可行性工艺路线并确定初始物料及工艺条件。该技术的操作具有高度重现性，能在无人监管的条件下，全自动记录数据信息。

快速确定工艺过程的性能和参数



ReactIR™能让有机合成化学家迅速了解目标反应发生与否，并帮助确定反应终点而无需离线取样分析。此外，对催化剂性能与活性的快速筛选，能剔除次优的催化剂。

早期确定结晶过程放大的可行性



FBRM®和PVM®帮助化学家与工程师快速筛选结晶工艺参数，并开发出一条能实现平稳放大的工艺路线，从而避免在工艺开发和放大生产等后续阶段发生大规模的重新设计。

迅速有效地优化工艺开发 从初始条件开始设计

梅特勒-托利多提供的全自动反应器技术、反应量热技术、实时在线反应分析技术、实时在线颗粒分析技术被誉为开发安全稳定的化学工艺过程的行业标准，已成功安装并广泛应用于全球的制药行业、化工行业和聚合行业中。

模拟实际工况开发化学工艺



RC1e™被誉为反应量热技术的行业标准，它为全球安全工程师建立一套从实验室到工业生产的安全合理的工艺过程。RC1e™确保工艺过程的开发和测试在最安全的条件下进行，这都归功于具有超强冷却能力和控制能力的全自动控温系统。

直接测定反应动力学和反应终点



ReactIR™是一种基于FTIR的反应分析技术，它提供实时原位的组分监测功能，跟踪所有关键的反应成分，包括瞬间中间体与副产物。由于直接在反应釜中进行分析，因此可以消除取样带来的失误或误差，如催化剂中毒和平衡变化。

实时优化结晶过程



FBRM®和PVM®技术无需取样，因此充分保证了测量具有代表性，它能提供实时在线的颗粒粒径、形状和粒数等信息，从而实现结晶过程的实时优化。FBRM®帮助设计出可放大的结晶过程，并且该过程能够符合目标粒径、分布、产量和纯度。

稳定成功地实现工艺转化 倡导质量源于设计的理念

过程分析技术(PAT)在化学行业与制药行业中的应用实现不断增长。在工艺开发阶段, PAT工具——例如 ReactIR™ 和 FBRM®, 能为安全稳定的工艺过程提供支持, 从而将质量理念融入商业开发中。因此, 到了工业生产阶段, 就能获得一条工艺稳定、批次重现性好、避免失败的工艺过程。

质量源于设计能充分了解整个工艺过程



梅特勒-托利多积极投身于过程分析技术的解决方案已逾20年, 它能为反应釜以及其他类似的操作单元——例如造粒机和干燥设备的关键工艺参数提供重要丰富的信息和实时在线的测量。

定量监控关键反应组分



ReactIR™可用于对反应器中的关键反应组分进行无破坏、快速的定量化学分析。持续过程监控可确定过程意外情况, 快速消除批次生产失败以及昂贵的返工情况的发生。而且能精确判断反应的终点, 从而优化过程时间和产量。

实时监控颗粒与液滴的粒数和粒径



FBRM®能对工业生产过程的颗粒粒径快速进行优化和控制, 通过将前处理工艺参数的控制(如加料速率、混合或温度)与后处理工艺效率(如过滤、分离效率或缩短循环时间)和产品质量的优化(产量与纯度、颗粒粒径和堆积密度)相结合。

专业服务于您的实验室

梅特勒-托利多实验室仪器已经成为全球各地实验室的基本设备，大大加快了工艺研发、药物发现和质量控制的进程。我们设备生成的数据可以通过我们的专用软件，集成到用户的信息系统，用于分析和管理。您的收益将是更高的精度、更快的效率、更大的产量和更符合行业规范的操作。

■ pH计与电导率仪

使用我们所提供的各类台式或便携式仪表以及电极，您能够准确地测量出几乎任何物质。



■ 天平

无论是何种简单称量还是繁杂尖端应用，我们的产品都将能够满足您的一切需求。



■ 滴定仪

为了使您能够测量出各种各样的特殊物质，我们全系列的产品及选配件都包含有两种模式(常规模式与专家模式)。



■ 密度计与折光仪

我们提供台式、便携式、组合式全部系列的仪器，帮助您获得精确的密度与折光率。



■ 移液器

我们的RAININ系列移液器，早已在实验室中获得了认可，独有的LTS系统，便于您更简便的操作，而且还能避免您受到腐蚀性物质的伤害。



■ 热分析仪

只要拥有了带有尖端自动化样品处理器的模块化仪器，哪怕是最小的样品都能被精确地测量。

在线研讨会 使您获得更多信息

我们现场的或历届在线研讨会(网络研讨会)能为您提供与应用和行业相关的信息。这些多媒体的报告,是由我们的应用专家团队以及行业专家提供,为您提供了一个全方位了解相关领域的学习机会和交流平台。

所涉及的主题包括:

- 提高和改进结晶与沉淀工艺
- 过程开发阶段混合的重要性
- 放大生产阶段避免事故的发生
- 降低高活性化学反应的风险
- 制剂研发阶段改进固体加料
- 量热的实践方法: 从实验室到生产放大
- 高剪切湿法制粒法的优化
- 催化加氢反应的表征
- ReactIR™ 作为有机化学家过程分析技术的工具
- 更多应用涉及: 绿色化学、有机合成、发酵、高压化学反应等

大量历届在线研讨会保存在网络数据库中,可以根据您的需求,在您合适的时间提供网络浏览和观看。

▶ www.mt.com/ac-webinars



www.mt.com/autochem

访问网站, 获得更多信息



梅特勒·托利多
实验室 / 过程检测 / 产品检测设备
地址: 上海市桂平路 589 号
邮编: 200233
电话: 021-64850435
传真: 021-64853351
E-mail: ad@mt.com

工业 / 商用衡器及系统
地址: 江苏省常州市新北区
太湖西路 111 号
邮编: 213125
电话: 0519-86642040
传真: 0519-86641991
E-mail: ad@mt.com

西安分公司
电话: 029-87203500
传真: 029-87203501

梅特勒·托利多始终致力于其产品功能的改进工作。基于该原因, 产品的技术规格亦会受到更改。如遇上述情况, 恕不另行通知。
12320328 Printed in P.R. China 2011/06

北京分公司
电话: 010-58523688
传真: 010-58523699



广州分公司
电话: 020-32068786
传真: 020-32069978